

Zdravljenje kostnih metastaz z obsevanjem

Hotimir Lešničar

Kostna bolečina kot posledica metastaz je najpogostejši vzrok bolečine pri rakavih bolnikih nasploh. Protibolečinski učinki obsevanja kostnih metastaz z ionizirajočimi žarki so bili sporadično zabeleženi že pred letom 1930, analize na več bolnikih pa so bile objavljene pred več kot 50 leti. Kasneje je bilo ugotovljeno, da lahko po obsevanju nastopi tudi objektivno ugotovljiva zazdravitev kosti na mestu metastaze, ki se rentgenološko kaže z rekalcifikacijo in reosifikacijo. Ker analgetski učinek lahko nastane že po enem odmerku obsevanja, gre najverjetneje za neposredni učinek na zmanjšanje edema (in s tem pritiska na periost) ter izplavljanja humoralnih mediatorjev bolečine. Citotoksični učinek, ki je bolj zakasnel, pa vpliva na procese zgradnje in razgradnje kosti, kar končno lahko privede do popolne reosifikacije prizadetega predela kosti.

Načini obsevalnega zdravljenja kostnih metastaz obsegajo:

1. lokalno zdravljenje z eksterno oz. teleradioterapijo,
2. zdravljenje razširjenih področij s teleradioterapijo,
3. uporabo radioizotopov.

Vsi trije načini se razlikujejo tako po smislu in načinih uporabe kot tudi po ceni.

LOKALNO ZDRAVLJENJE S TELERADIOTERAPIJO

Osnovni *fizikalni* problemi lokalne teleradioterapije so v tem:

- da se nekatere vrste ionizirajočih žarkov (kilovoltni rentgenski, gama žarki Co-60, elektroni) absorbirajo v kostnem tkivu bolje od sicer prodornejših megavoltnih;
- da je pri globlje ležečih kosteh okolna tkiva z načrtovanjem potrebno ščititi.

Biološko gledano to pomeni:

- da je treba izbrati najučinkovitejše število posamičnih odmerkov (frakcionacija) obsevanja, ki bo zagotovilo uspeh ob čim manjši poškodbi okolnega zdravega tkiva;
- da je treba upoštevati toksične učinke sočasnega (npr. citostatskega) zdravljenja.

Klinično je pomembno:

- poznati diagnozo in prognozo posamičnega bolnika,
- izbrati načine obsevanja, ki bolnikom ne bodo povzročali dodatnih težav,
- obsevanje kombinirati z drugimi vrstami zdravljenja (kirurgija, sistemska zdravljenje, analgezija).

Za *tehnično izvajanje obsevanja* pa velja:

- strokovno upravičeni postopki naj bodo čim krajši,
- po možnosti naj se zdravljenje izvaja ambulantno.

Čeprav je dokazano, da lahko protibolečinski učinek dosežemo že s posamičnimi frakcijami obsevanja, je pomembno, da v primerih, ko je pričakovano preživetje bolnika daljše od 6 mesecev, uporabimo postopke, ki bodo ob čim manjši poškodbi zdravega tkiva omogočili tudi čim boljše zazdravitev kostnega tkiva. To pa omogoča le uporaba večjega števila zaporednih frakcij (od 5 do 10), ki omogoča tudi doseganje citotoksičnih tumorskih doz. Literatura navaja, da je z biološko ekvivalentno dozo (BED) > 40 Gy možno doseči kratkotrajne učinke pri 75 do 100% bolnikov, dolgotrajne popolne odgovore pa pri 30 do 50% bolnikov. Take lokalizirane načine obsevanja je praviloma mogoče kombinirati z vsakovrstnimi sistemskimi zdravili, uporabljamo pa jih tudi pri kooperativni oskrbi bolnikov s patološko frakturo. Pri bolnikih, pri katerih se zaradi slabega splošnega stanja drugih načinov ne bomo posluževali, je obsevanje najboljše in najcenejša metoda paliacije, tudi v primerih grozeče ali že prisotne patološke frakture. Seveda pa ga mora spremljati hkratna dobro vodena analgezija.

Obsevanje metastaz v hrbteničnih vretencih, ki so zaradi posedanja že privedle do pritiska na hrbtenjačo, je bistveno bolj (v 85%) učinkovito, ko je bolnik še pokreten, kot pa ob nastopu plegije (< 15%). V takih primerih na prognozo najbolj vplivata hitrost in učinkovitost diagnostike ter zatem možnost takojšnje radioterapije.

Ob dobrem lokaliziranju in zaščiti okolnih tkiv je lokalno teleradioterapijo kostnih metastaz, ki ni bila uspešna, sicer mogoče ponoviti, vendar je smiselno pri bolnikih z dobro prognozo načrtovati tako obsevanje, ki bo vse možnosti obsevalnih učinkov izkoristilo že ob prvem načrtovanju. Ker je pri takih bolnikih možnost novih metastaz v neposredni bližini zelo verjetna, je izjemno pomembna tudi dobra dokumentacija rentgensko (simulatorsko) določenih obsevalnih polj, da v bodoče ne bi prišlo do prekrivanja.

ZDRAVLJENJE RAZŠIRJENIH PODROČIJ S TELERADIOTERAPIJO

Pri bolnikih oziroma bolnicah z razširjenimi kostnimi metastazami, predvsem karcinomoma dojke in prostate ter multiplega mieloma, se je ob odsotnosti učinka drugih načinov zdravljenja izkazala tudi metoda obsevanja, pri kateri hkrati obsevamo tretjino ali polovico telesa. Pri teh

načinih je pomembna predvsem dobra dozimetrija, bolnike pa obsevamo s telekobaltom ali na nižje energetske akceleratorjih. Kadar gre za izredno razširjeno obolenje vsega skeleta, izvajamo zdravljenje po načelu obsevanja polovice telesa (HBI - half body irradiation) v dveh seansah z razmakom manj kot 3 tedne. Pri obsevanju zgornje polovice predstavljajo pljuča zaradi možnosti nastanka radiacijskega pnevmonitisa tisti organ, ki omejuje skupno dozo, prehodne težave (predvsem slabost) pa povzročata obsevanje jeter in želodca. Te stranske pojave prepreči dobra simptomatska terapija. Pri spodnji polovici telesa so v ospredju hematološke težave, ki izvirajo iz iradiacijske poškodbe aktivnega kostnega mozga pri odraslih (medenica, dolge kosti). Ta učinek se stopnjuje, kadar je bila pred kratkim uporabljena tudi kemoterapija.

Pri polovici tako zdravljenih bolnikov lahko pride do popuščanja bolečin presenetljivo naglo (v manj kot 48 urah), pri večini pa v enem tednu. Trajanje učinka je možno podaljšati s hkratnim topičnim obsevanjem najbolj boleče lokalizacije. Pri tako zdravljenih bolnikih so potrebne krajše hospitalizacije, predvsem pa dobro spremljanje in preprečevanje stranskih pojavov.

Cena takega zdravljenja je prav zaradi kratkih hospitalizacij, razen ob večjih zapletih (transfuzije, antibiotiki), primerljiva s ceno lokalnega teleradioterapevtskega zdravljenja.

UPORABA RADIOIZOTOPOV

Sistemske aplikacije radioaktivnih izotopov uporabljamo pri zdravljenju malignih obolenj že več kot 40 let. Čeprav gre za sistemske terapije, je le-ta usmerjena na specifična mesta, kar omogoča visoko koncentracijo obsevalne doze v tumorju ob relativnem ščitenju okolnega zdravega tkiva. Pri zdravljenju kostnih metastaz uporabljamo dve vrsti izotopov:

- izotope, ki se kopičijo v specifičnem tumorju (npr. I-131),
- izotope, ki se kopičijo v kosteh (npr. P-32 in Sr-89).

Protitumorska učinkovitost radionuklida joda-131 pri dobro diferenciranem karcinomu ščitnice je že dolgo znana. Čeprav je uspešnejši pri metastazah v bezgavkah in pljučih, je ob zadovoljivi koncentraciji učinkovit tudi pri kostnih metastazah. Protibolečinski učinek je odvisen od koncentracije radionuklida v kostnih metastazah in je torej dozno odvisen. V kombinaciji z eksterno radioterapijo je bolj učinkovit.

Izotop fosforja-32 je uporaben predvsem pri kostnih metastazah karcinomov dojke in prostate. Ker pa gre za nespecifično kopičenje izotopa tako v zdravih tkivih kot v metastazah, je njegova klinična uporaba omejena, saj lahko povzroča dlje trajajoče zaviranje kostnega mozga. Zaradi preferenčnega kopičenja v

področjih z visoko aktivnostjo osteoblastov se zdi zato uporaba čistega beta-sevalca stroncija-89 bolj upravičena. Povečana aktivnost tega izotopa gre predvsem na račun zadrževanja izotopa v metastazah (okrog 100 dni), medtem ko je biološko izplavljanje iz zdrave kosti trikrat hitrejše. Prav zato je hematološka toksičnost Sr-89 klinično laže obvladljiva. Z lokalno radioterapijo in HBI lahko učinek izotopa še pojačamo. Protibolečinski učinek se po teh aplikacijah pojavi v 2 do 4 tednih in traja okrog 30 do 40 tednov.

Uporaba novejših radionuklidov (npr. samarija-153 in renija-186), predvsem v kombinaciji z bisfosfonati, je še predmet kliničnih raziskav. Zaradi visoke cene take terapije pa je težko verjeti, da bo kombinacija široko uporabna tudi v praksi.

SKLEP

Smisel obsevalne terapije kostnih metastaz je predvsem v hitrem lokalnem protibolečinskem delovanju. Obsevanje je še posebej pomembno pri metastazah tistih tumorjev, za katere nimamo uspešne sistemske terapije. Pri tumorjih s sicer uspešnejšo sistemske terapije je pričakovati, da bo paliativno obsevalno zdravljenje primerno predvsem ob individualni rezistenci na citostatsko zdravljenje. Tak izrazit učinek kombinacije hormonskega in obsevalnega zdravljenja ob neuspešnem predhodnem citostatskem zdravljenju najbolje ilustrira primer bolnice A.B.

44-letna bolnica je bila v pričetku l. 1997 na Onkološkem inštitutu (OI) operirana zaradi karcinoma desne dojke v kliničnem štadiju T2N0. Napravljena je bila kvadrantektomija in eksenteracija pazdušnih bezgavk. Histološko: invazivni lobularni in duktalni karcinom, stopnja malignosti I. Pri histološkem pregledu ugotovljen mikrozasevek v eni od odstranjenih bezgavk. Štadij torej pT2pN1a. Hormonski receptorji so bili nizko pozitivni. Po sklepu konzilija je bila bolnica obsevana v področju desne dojke, kooperativno pa je prejela tudi 6 ciklov kemoterapije po shemi CMF in z njo zaključila oktobra 1997. Na OI je prihajala na polletne kontrole. Dve leti po zaključenem zdravljenju (septembra 1999) je navajala bolečine v križu. Izotopska preiskava skeleta je pokazala jasna patološka kopičenja na več mestih v skeletu, rentgenološko so bile vidne osteolitične metastaze predvsem v področju medenice desno. Visceralnih metastaz izvidi niso potrdili, prav tako ne recidiva ali novega tumorja v dojkah. V biokemičnih serumskih preiskavah je izstopala zvišana vrednost alkalne fosfataze, tumorski marker S-CA 15-3 je bil v mejah normale.

Po sklepu konzilija je bolnica pričela prejemati kemoterapijo drugega reda s farmarubicinom. Po treh ciklikih je navajala vse močnejše bolečine v predelu križa in desnega kolka. Bolnica je bila



Slika 1. Rentgenogram pred radioterapijo.



Slika 2. Rentgenogram po radioterapiji.

pokretna le ob podpori, vezana na stalno uživanje analgetikov. Rentgenogram je pokazal progres osteolitičnih metastaz v medenici desno z grozečimi patološkimi frakturami (slika 1).

Bolnici je bila uvedena hormonska terapija s tamoxifenom, področje medenice pa je bilo paliativno obsevano z dozo 6 x 4 Gy na telekobaltu. Tri mesece po uvedbi zdravljenja bolnica ne jemlje več analgetikov in hodi brez opore. Rentgenogram je pokazal bistven regres metastaz na obsevanih mestih (slika 2).

Literatura:

1. Powell MEB, Hoskin PJ. Non-curative radiotherapy for bone metastases. In: Slevin MI, Tate T (eds). *Cancer: How Worthwhile is Non-Curative Treatment*. London: Springer, 1998: 113-7.
2. Powers WE, Ratanatharathorn V. Palliation of bone metastases. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. New York: Lippincott, 1998: 2199-217.

